

Sumario

Editorial

Tribuna de debate Aula abierta Investigación Entrevista 

Innovaciones de éxito y transferencias de tecnología

La I+D en cifras

La I+D en la red

Línea directa con madri+d Bibliografía 

Con otro aire

Nanobiotecnología: Avances Diagnósticos y Terapéuticos

La Nanobiotecnología, convergencia entre la Nanotecnología y la Biotecnología, es la rama de la Nanotecnología que se perfila como la de mayor impacto en un futuro próximo debido a sus importantes aplicaciones, especialmente, diagnósticas y terapéuticas. La detección temprana de enfermedades (como el cáncer), su tratamiento precoz a nivel personalizado y el posterior seguimiento de su evolución serán posibles en los próximos años gracias a la aplicación de las herramientas nanobiotecnológicas que se están actualmente desarrollando. Este artículo pretende dar una visión de lo que es la Nanobiotecnología en general y la Nanomedicina, en particular, mostrando los más importantes avances en estos campos que podrían dar lugar a nuevos sistemas de diagnóstico y terapéuticos de mayor eficacia que los existentes, lo que redundaría en una mayor calidad de vida para los ciudadanos.

Laura M. LechugaGrupo de Biosensores.
Instituto de
Microelectrónica de
Madrid (IMM-CNM)
CSIClaura@imm.cnm.csic.es**Carlos Martínez-Alonso**Departamento de
Inmunología y
Oncología.
Centro Nacional de
Biotecnología (DIO-
NB)
CSIC

1. Nanobiotecnología: introducción

Dos de los grandes retos del Siglo XXI serán la capacidad de detectar de forma precoz la presencia de enfermedades y defectos genéticos, así como la capacidad de regenerar aquellos órganos y tejidos que estén dañados dentro de nuestro cuerpo. Encontrar una solución a estos retos podría tener una gran repercusión en la calidad de vida de los seres humanos. La **Nanobiotecnología**, disciplina en la frontera entre la nanotecnología y la biotecnología, es una de las grandes áreas emergentes en ciencia y tecnología que promete obtener tales avances. A través de la convergencia con la biotecnología, la Nanotecnología ofrece a las ciencias biológicas nuevos materiales y herramientas que poseen nuevas características o que mejoran significativamente su funcionamiento; en cambio la biología ofrece a la Nanotecnología oportunidades sin precedentes para explorar, aprender y utilizar nanoestructuras funcionales que son inherentes a los seres vivos.

Es evidente que el aumento de graves enfermedades como el cáncer, la diabetes o las enfermedades cardiovasculares en el mundo occidental, así como el aumento de la esperanza de vida con el consiguiente envejecimiento de la sociedad y la mayor incidencia de enfermedades crónicas, motiva la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico y terapéuticos que sean más rápidos y eficaces que los actuales y que además reduzcan al máximo los costes de los análisis y los servicios, y que al mismo tiempo sean cómodos para

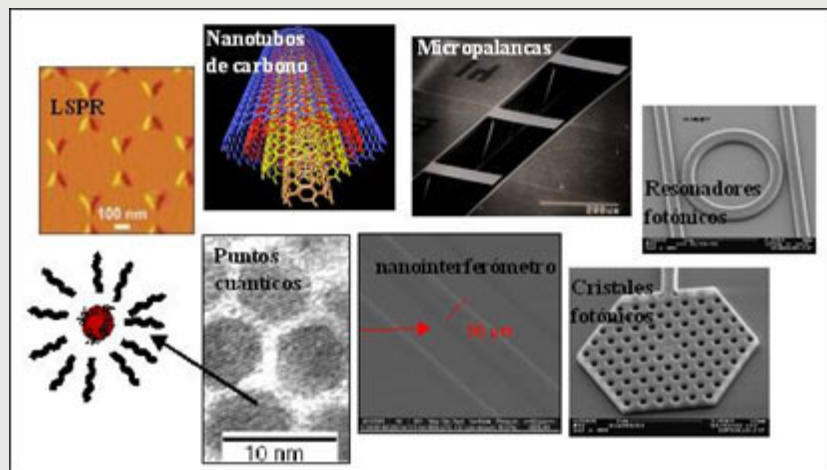
el usuario. Gracias a la Nanobiotecnología en un futuro próximo será posible contar con tales progresos y se podrá llegar hasta los tratamientos individualizados a distancia, o bien en el propio hogar o lugar de trabajo del paciente.

La definición de Nanobiotecnología abarca dos grandes áreas de actuación:

- i. Aplicación de herramientas, componentes y procesos de la Nanotecnología a los sistemas biológicos, lo que últimamente se está dominando **Nanomedicina**, desarrollando herramientas para prevenir y tratar enfermedades en el cuerpo humano cuando están todavía en estados poco avanzados, lo que conllevará grandes avances diagnósticos y terapéuticos.
- ii. Uso de sistemas biológicos como moldes para el desarrollo de nuevos productos de escala nanométrica (fundamentalmente nanodispositivos electrónicos).

En este artículo nos centraremos fundamentalmente en la primera área de actuación (nanomedicina) por ser esta la de mayor desarrollo e interés. Las herramientas y técnicas a la nanoescala están ayudando no sólo al diseño de materiales con dimensiones nanométricas que presentan características nuevas o mejoradas sino también a entender y manipular células vivas y componentes biológicos, por lo que está abriendo un camino potencial a la obtención de nuevos biosensores, nanoherramientas o sistemas de liberación de fármacos dirigidos, por citar algunos ejemplos. La Figura 1 muestra algunos de estos desarrollos nanobioteconológicos. Estos avances sólo pueden tener lugar gracias a la integración multidisciplinar de la Nanotecnología con la biología y la medicina y por eso la característica esencial de la nanobiotecnología es la multidisciplinaridad.

Figura 1: Algunos ejemplos de nanobiosensores que se pueden emplear para el diagnóstico precoz de enfermedades de una forma selectiva y con un alto nivel de sensibilidad



Uno de los grandes retos es el desarrollo de "nanoterapias" dirigidas específicamente a los tejidos y órganos enfermos evitándose dañar a las células sanas circundantes. La investigación en cáncer ilustra muchos de los potenciales de la nanobiotecnología a largo plazo ya que es de esperar que ayude a desarrollar una terapia anticáncer adecuada basada en:

- Sistemas de diagnóstico e imagen que permitan detectar el inicio de un proceso canceroso y que sea capaz de identificar el tipo de cáncer.
- Dispositivos multifuncionales capaces de evitar las barreras biológicas para transportar múltiples agentes terapéuticos directamente a las células cancerígenas y a aquellos tejidos que juegan un papel crítico en el crecimiento y metástasis del cáncer.
- Sistemas que proporcionen información en tiempo real de los efectos terapéuticos y/o de la cirugía sobre la zona tumoral.
- Agentes que pueden predecir cambios moleculares y prevenir que las células precancerosas se conviertan en malignas.

Así, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ha puesto en marcha un ambicioso programa basado en Nanobiotecnología cuyo objetivo principal es la erradicación del cáncer antes del año 2015 basado en un combinación de los cuatro puntos anteriores en una misma plataforma que podría incluso actuar en el interior del cuerpo humano. Aunque uno de los principales motores en el desarrollo de la nanobiotecnología es mejorar la

diagnos de enfermedades y su tratamiento, las oportunidades de esta rama de la Nanotecnología se extienden por igual a otros ámbitos, como al diseño de nuevos fármacos, el control medioambiental, la cosmética, las aplicaciones en energía, las aplicaciones electrónicas, etc. Por ejemplo, mejorar el entendimiento de los procesos naturales podría facilitar el desarrollo de fabricación a escala molecular bioinspirada de nuevos materiales que pudiera emplearse como chip electrónicos reemplazando a los actuales. Ya se está trabajando en la computación molecular basada en la capacidad del ADN para almacenar y procesar información consiguiendo una codificación de los datos en cadenas de ADN y utilizando técnicas de biología molecular para llevar a cabo operaciones lógicas y aritméticas. Un ordenador de ADN podría ser miles de veces más rápido que los actuales pero con un menor consumo energético. La investigación en computación con ADN *in vitro* e *in vivo* que se está realizando hoy en día nos está proporcionando información relevante acerca de las capacidades computacionales de los seres vivos.

2. Nanomedicina

La Nanomedicina agrupa tres áreas principales: el nanodiagnóstico, la liberación controlada de fármacos y la medicina regenerativa. El nanodiagnóstico desarrolla sistemas de análisis y de imagen para detectar una enfermedad o un mal funcionamiento celular en los estadios más tempranos posibles. Los nanosistemas de liberación de fármacos transportan los medicamentos sólo a las células o zonas afectadas porque así el tratamiento será más efectivo y con menos efectos secundarios. La medicina regenerativa pretende reparar o reemplazar tejidos y órganos dañados aplicando herramientas nanobioteconológicas. Además de estas áreas principales, otros grandes retos de la nanomedicina es desarrollar nanoherramientas para manipular células, individuales o en grupos de fenotipo común, mediante la interacción específica con los propios nanoobjetos naturales de las células (receptores, partes del citoesqueleto, orgánulos específicos, compartimentos nucleares.). Ya se están desarrollando nanopinzas y herramientas quirúrgicas de pequeño tamaño que permitirían localizar, destruir o reparar células dañadas.

Como muestra del interés que suscita la temática de la Nanomedicina, una de las primeras plataformas tecnológicas en ponerse en marcha cara al Séptimo Programa Marco de la Unión Europea ha sido la Plataforma Europea de Nanomedicina (www.cordis.lu/nanotechnology), agrupando a un gran número de las empresas (multinacionales y PYMES), centros de investigación y universidades que trabajan en esta temática dentro de la Unión Europea. Desde abril de 2005 funciona también la Plataforma Española de Nanomedicina (www.nanomedspain.net) que agrupa a las principales empresas y grupos de I +D trabajando en esta temática en nuestro país y que está integrada en la Plataforma Europea.

2.1 Nanosistemas de diagnóstico y tratamiento

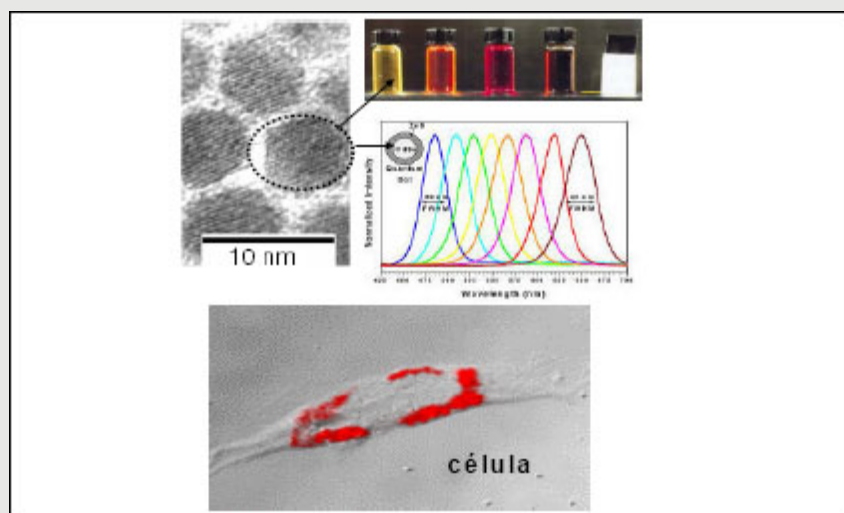
El objetivo del *Nanodiagnóstico* es identificar la aparición de una enfermedad en sus primeros estadios a nivel celular o molecular e idealmente al nivel de una sólo célula, mediante la utilización de nanopartículas o nanodispositivos (nanobiosensores, biochips de ADN, laboratorios-en-un-chip, nanopinzas, nanosondas...). De esta forma tendríamos una capacidad de respuesta más rápida para tratar las enfermedades y de reparar o recrear tejidos y órganos humanos. Los nanosistemas se pueden aplicar *in-vitro* o *in-vivo*. En aplicaciones de diagnóstico *in-vitro*, los nanodispositivos son capaces de detectar con gran rapidez, precisión y sensibilidad la presencia de patógenos o defectos en el ADN a partir de muestras de fluidos corporales o de tejidos. En aplicaciones de diagnóstico *in-vivo*, se pueden desarrollar dispositivos biocompatibles que, por ejemplo, pueden penetrar en el cuerpo humano para identificar estadios iniciales de una enfermedad, identificar y cuantificar la presencia de una determinada molécula o de células cancerígenas, etc.

Nanopartículas

Existen muchos trabajos pioneros que demuestran la posibilidad de detectar la aparición de las primeras células cancerosas utilizando diferentes tipos de nanopartículas. Por ejemplo pueden utilizarse *puntos cuánticos* ("Quantum Dots"), así denominados porque su tamaño nanométrico provoca un efecto de confinamiento cuántico en su estructura. Los puntos cuánticos están fabricados de material semiconductor y contienen sólo unos cientos de átomos y cuando son excitados emiten luz en diferentes longitudes de onda dependiendo de su tamaño, por lo que son extremadamente útiles como marcadores biológicos de la actividad celular. Los puntos cuánticos más empleados son los de CdSe, mostrados en la Figura 2, ya que son fáciles de fabricar a medida mediante procesos químicos, se pueden producir en gran variedad de colores, tienen una emisión excelente (mejor que los

marcadores fluorescentes habitualmente usados en biología), y no se desestabilizan ya que son fotoestables. La emisión de fluorescencia de los puntos cuánticos es tan brillante que es incluso posible detectar una célula que contenga una única de estas nanopartículas (ver figura 2). Los puntos cuánticos son hoy en día comerciales y diversos grupos de investigación han demostrado con éxito su utilidad para la localización de tumores en los primeros estadios, por lo que se puede proceder a su extirpación inmediata. Para conseguir esta localización hay que recubrir la superficie del punto cuántico con moléculas biológicas (bioreceptores) con afinidad hacia un compuesto específico, (por ejemplo, cierta proteína ó ciertas moléculas que se encuentran en mayor proporción en la superficie de las células cancerosas como los receptores de ácido fólico o la hormona luteinizante) asociado con un tipo de cáncer en particular. Cuando los puntos cuánticos se acercan a una muestra que contiene dicha proteína, ambos se unen y se podría detectar la interacción iluminando los nanocrisales con luz ultravioleta y observando su emisión característica. La Figura 3 muestra un ejemplo de tal localización. Ya se ha demostrado su utilidad para la localización de células cancerosas de cáncer de mama y de ganglios linfáticos cancerosos. Debido a la cantidad de colores en que pueden emitir, los puntos cuánticos se pueden combinar para detectar diversas sustancias, células tumorales, antígenos, etc...de forma simultánea.

Figura 2: (superior) Puntos cuánticos de CdSe ampliamente utilizados como marcadores para el diagnóstico biológico. Puede observarse el diferente color de la disolución según el tamaño nanométrico de los nanocrisales. (inferior) cuando los puntos cuánticos se recubren con el bioreceptor adecuado pueden emplearse como dianas específicas. En el ejemplo se muestra la localización en una única célula de ciertos componentes celulares



Igualmente se han utilizado nanopartículas magnéticas con el recubrimiento adecuado para la localización de las células tumorales. Para ello se recubren las nanopartículas con surfactantes que poseen una zona hidrófila y otra hidrófoba. Una vez que estas nanopartículas se unen a las células cancerosas, se puede inducir un calentamiento de las mismas mediante un campo magnético de baja intensidad. El calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales pero sin causar ningún daño a las células o tejidos sanos circundantes. Esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los graves problemas de efectos secundarios que conllevan los actuales tratamientos de quimio o radioterapia.

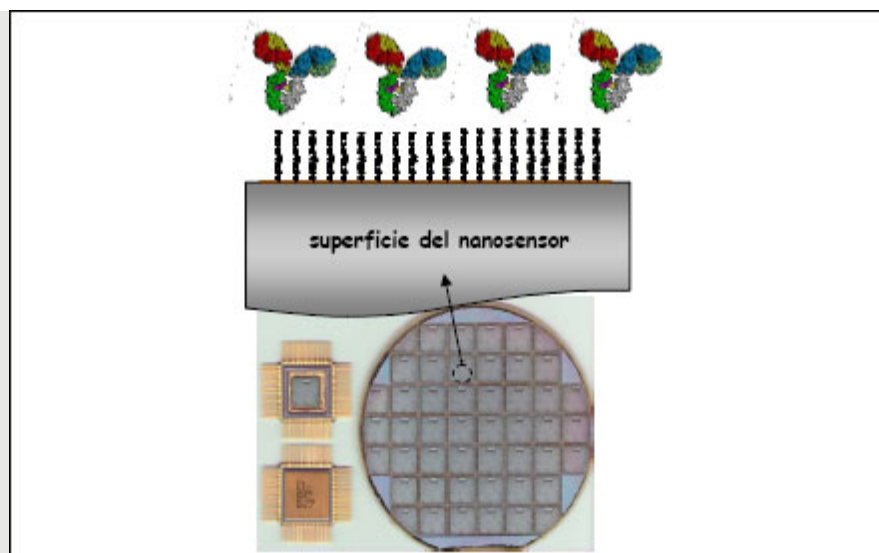
Los trabajos de la Universidad de Northwestern (US) y de la Universidad John Hopkins ya han demostrado la aplicación de las nanopartículas para detectar y tratar cáncer a nivel molecular demostrando su utilidad en la destrucción de células tumorales de pacientes con cáncer de hígado, pulmón o páncreas. Asimismo las nanopartículas se pueden emplear para la detección precoz de la enfermedad del Alzheimer mediante la detección del ligando ADDL, biomarcador específico de dicha enfermedad que aparece en los primeros estadios de la misma.

En aplicaciones in-vivo, las nanopartículas también pueden emplearse para transportar moléculas de metal que se usan como agente para obtener mejores imágenes del interior del cuerpo humano mediante resonancia magnética. Funcionalizando estas nanopartículas es asimismo posible obtener imágenes de tumores de apenas un par de milímetros. Algunos de estos nanoagentes de contraste ya han sido aprobados para su utilización rutinaria en clínica. Igualmente se pueden utilizar para obtener mejores contrastes en imágenes óptica, de Rayos-X y por ultrasonidos. La combinación de estos agentes de imagen con los dispositivos de diagnóstico es otra de las líneas emergentes de investigación en nanodiagnóstico.

Nanobiosensores

Otra de las grandes áreas del nanodiagnóstico son los nanobiosensores, dispositivos capaces de detectar en tiempo real y con una alta sensibilidad y selectividad agentes químicos y biológicos. Un biosensor es un dispositivo compuesto por dos elementos fundamentales: un receptor biológico (por ejemplo proteínas, ADN, células,.....) preparado para detectar específicamente una sustancia y un transductor o sensor, capaz de interpretar la reacción de reconocimiento biológico que produce el receptor y traducirla en una señal cuantificable. En la Figura 4 se muestra el esquema básico de la estructura de un biosensor. El término "nanobiosensor" designa a aquellos biosensores cuyas propiedades vienen moduladas por la escala nanotecnológica con la que están fabricados. Es de esperar que los nanobiosensores tengan una sensibilidad mucho más alta que la de los dispositivos convencionales. Además podrían ser fácilmente introducidos en el interior del cuerpo humano, por lo que podrían proporcionar datos mucho más fiables del estado de salud de un paciente. Dentro del incipiente desarrollo de nanobiosensores son de destacar los nanobiosensores fotónicos, los basados en nanopartículas de oro o magnéticas, los nanobiosensores tipo FET basados en nanotubos de carbono, los biosensores nanomecánicos tipo MEMS/NEMS, que han surgido como reemplazo de los biochips de ADN, entre los más importantes.

Figura 4: Fabricación de nanobiosensores con tecnología microelectrónica. El biosensor está formado por un transductor similar a los circuitos integrados de silicio y una capa bioreceptora para el análisis específico de la sustancia a determinar



El grupo de Vo-Dighn del Oak Ridge National Laboratory (US) ha desarrollado un nanosensor óptico (ver Figura 5) que permite la medida en el interior de una única célula de su estado metabólico. El nanosensor consiste en una fibra óptica muy afilada (su extremo final tiene sólo 30-50 nm) lo que le permite penetrar a través de la membrana celular sin causar ningún daño y sin alterar el funcionamiento normal de la célula. La fibra óptica se biofuncionaliza con anticuerpos específicos antes de su introducción. Una vez dentro, la nanosonda puede detectar especies químicas y señalar procesos moleculares en localizaciones específicas dentro de la célula. La detección se realiza a través de la interacción del campo evanescente de la luz que circula por la fibra óptica con la interacción biomolecular que tiene lugar con el bioreceptor específico anclado en la superficie del extremo final de la fibra. Con esta técnica se abre la posibilidad de identificar cambios patológicos dentro de una célula individual e incrementar nuestro conocimiento sobre las funciones celulares in-vivo como la división celular, la apoptosis, funcionamiento de las nanomáquinas biológicas, etc...

Los biosensores nanofotónicos desarrollados por nuestro grupo han demostrado tener una de las mayores sensibilidades obtenidas hasta la fecha en la detección directa de proteínas y ADN, tal como se muestra en la Figura 6. En estos sensores (llamados de onda evanescente) se hace uso de la forma particular en que las guías de ondas transmiten la luz: esta transmisión tiene lugar a lo largo de la guía mediante múltiples reflexiones internas en condiciones de Reflexión Interna Total. A cada reflexión, una componente de la luz, denominada onda evanescente, se propaga en el medio que envuelve a la guía. La longitud de penetración de la onda evanescente está comprendida entre 50-300 nm y ofrece una oportunidad *única e ideal* para medir cualquier reacción bioquímica que tenga lugar en su interior. Nuestro biosensor está fabricado con tecnología microelectrónica de silicio y detecta de forma interferométrica el cambio inducido en las propiedades de la luz como consecuencia de la interacción biomolecular en la zona evanescente. Con este sensor es posible evaluar concentraciones de proteínas a nivel picomolar o variaciones de una única base en el ADN en tan sólo unos minutos. Este y otros tipos similares de nanobiosensores fotónicos son el objetivo del proyecto MICROSERES, recientemente financiado por la Comunidad de Madrid, donde se abordarán mejoras en estos desarrollos y su integración en microsistemas.

Figura 5: Medida de la actividad metabólica de una única célula mediante una nanosonda fotónica. El nanosensor está constituido por una fibra óptica muy afilada que no daña la pared celular y permite el registro de su actividad a través de la interacción del campo evanescente de la luz que circula por la fibra previamente biofuncionalizada

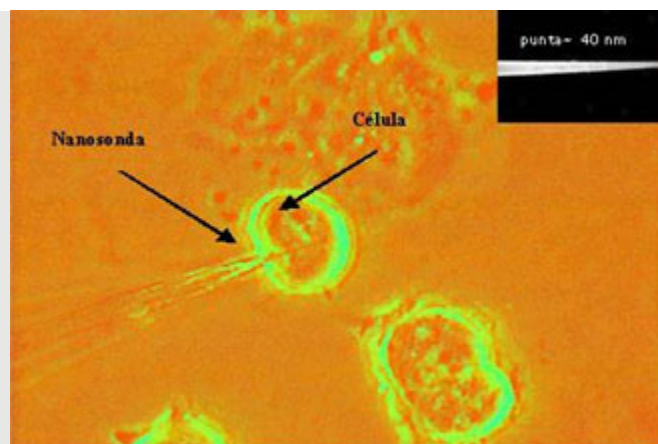
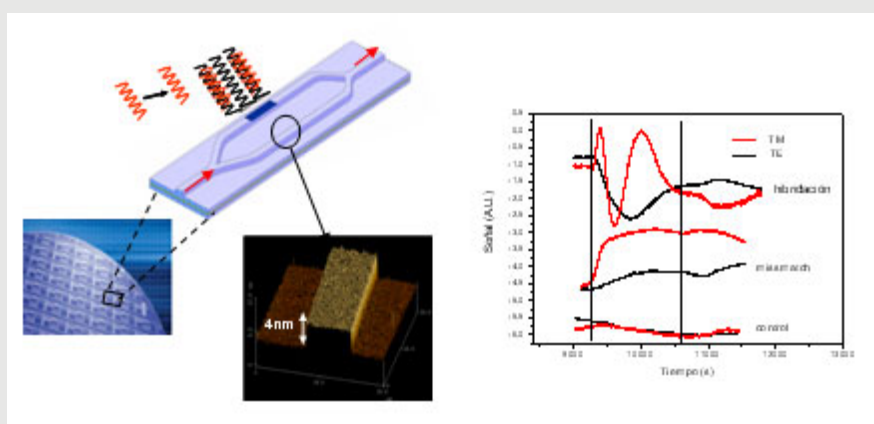
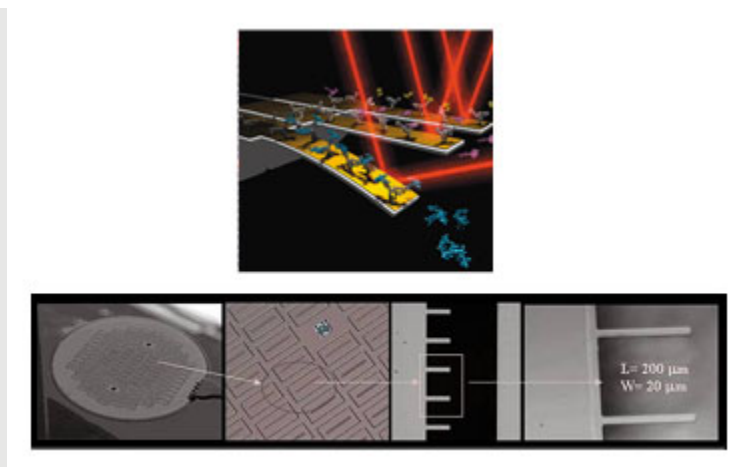


Figura 6: (izq) Biosensor nanofónico basado en guías de ondas de tan sólo 4 nm de altura fabricado con tecnología de silicio. (drcha) El biosensor presenta una extremada sensibilidad y permite distinguir de forma rápida y directa las variaciones de una única base en el gen BRCA1, variaciones indicativas de la predisposición a padecer cáncer de mama (trabajo desarrollado por los autores del artículo)



Otro tipo de nanobiosensor en desarrollo son los biosensores nanomecánicos, que emplean como sistema de transducción la deflexión nanométrica de una micropalanca o el desplazamiento de su frecuencia de resonancia al interaccionar con el sistema biológico. Este tipo de biosensores son conocidos como biosensores nanomecánicos dado que el cambio en la posición y movimiento de la micropalanca inducido por el reconocimiento molecular ocurre a escala de unos pocos nanómetros. La respuesta nanomecánica del biosensor puede ser dividida en estática, referida a la posición promedio de la micropalanca, y dinámica, referida a la oscilación de la micropalanca a frecuencias alrededor de la de resonancia. La Figura 7 muestra el esquema básico de funcionamiento de estos biosensores y las imágenes de algunos de estos sensores desarrollados por los autores. Las micropalancas tienen un área sensora muy pequeña (del orden de $1000 \mu\text{m}^2$) lo cual permite el análisis de cantidades de analito inferiores al femtomol. Además se fabrican con tecnología microelectrónica bien establecida que proporciona producción en masa a bajo coste y que permite la fabricación de matrices de decenas, incluso miles, de micropalancas para la detección simultánea de múltiples analitos.

Figura 7: Nanobiosensor basado en micropalancas. (Superior) las micropalancas se doblan unos pocos nanómetros cuando tiene lugar una reacción de reconocimiento molecular en su superficie. (Inferior) Nanobiosensor de matrices de micropalancas fabricadas en uno de los proyectos de los autores del artículo que puede emplearse como biochip de ADN o proteómico según la biofuncionalización

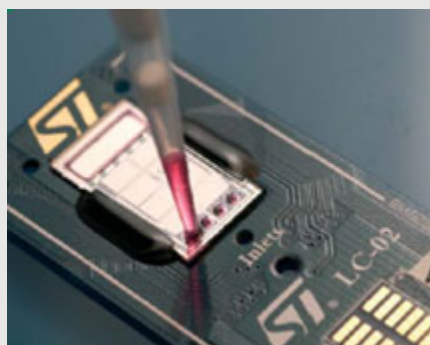


Desarrollos como los nanosensores fotónicos o los nanomecánicos, fabricados a miles gracias a la tecnología microelectrónica, abre un camino para la fabricación de nanobiochips genómicos y proteómicos, que a diferencia de los actuales biochips, llevan incorporado un sistema de transducción de la interacción (no se necesitarían marcadores fluorescentes) con los que sería posible conseguir en muy poco tiempo gran cantidad de información genética lo que permitirá elaborar vacunas, identificar mutaciones indicativas de enfermedades, identificar nuevos fármacos, identificar patógenos, etc...

Pero a pesar de estos incipientes desarrollos, todavía queda mucho camino por recorrer y cara al futuro, sería deseable contar con nanobiosensores que cumplieran la mayoría de los siguientes requisitos: robusto, barato, posibilidad de multianálisis, detección a niveles de pico/femtomolar o incluso a nivel de una sola molécula, rápidos y directos, portátiles, de fácil manejo por parte de personal no especializado, regenerable o suficientemente barato para ser de un único uso. El trabajo futuro se debería encaminar tanto al desarrollo de nuevas estrategias de inmovilización y de protección, para permitir biosensores completamente reversibles y regenerables y que puedan operar *in situ* en muestras complejas (como es la sangre) y que sean biocompatibles para operar *in vivo*.

La integración en sistemas "lab-on-a-chip" será otras de las áreas fundamentales de trabajo, que permitirá la descentralización de las medidas. El término "lab-on-a-chip" (o "laboratorio en un chip") describe el desarrollo de plataformas integradas y miniaturizadas donde tienen lugar complejas reacciones químicas y bioquímicas (ver figura 8). Estas plataformas se están constituyendo como una tecnología revolucionaria en el sector clínico. Las micro y nanotecnologías han proporcionado las herramientas necesarias para llevar a cabo esta innovación en el diagnóstico molecular, al permitir la fabricación e integración de micro/nanobiosensores, microcanales, microactuadores, etc en un mismo chip microelectrónico. Las claras ventajas en cuanto a rapidez del análisis, pequeño tamaño, bajo consumo, paralelismo y reducción de costes gracias a la producción en masa, son los principales motores de su desarrollo. De momento todavía no se cuenta con ningún desarrollo de microsistema biosensor que haya llegado al mercado, pero numerosos laboratorios a nivel internacional trabajan en esta dirección.

Figura 8: Microsistema "laboratorio-en-un-chip"



Un simple microsistema con nanosensores incorporados podría ofrecer un diagnóstico completo a partir de una gota de sangre mediante la identificación (de otra manera imperceptible) de cambios moleculares. Esto implica que los análisis podrían hacerse a domicilio. Cuando empecemos a reemplazar los caros y lentos análisis de laboratorio por estos análisis de microchips más baratos, rápidos y cómodos, el impacto en organizaciones

sanitarias y sus pacientes será tremendo. Por ellos, ya hay nuevas empresas en el sector de la nanobiotecnología que han comenzado a desarrollar distintos sensores. Nanosys (ver www.nanosysinc.com) se plantea lanzar al mercado un sensor para la detección del cáncer de próstata en tres años. Molecular Nanosystems (ver www.monano.com/) ha construido un instrumento capaz de detectar glucosa con un único nanotubo de carbono midiendo señales eléctricas que corresponden a las concentraciones de glucosa. La página web de la empresa Nanosphere ofrece una buena descripción de cómo funcionan estos sistemas (ver www.nanosphere-inc.com). El siguiente paso es el desarrollo de un nanobiosensor implantable para diabéticos. Dentro del panorama español, Sensia, SL (www.sensia.es) está desarrollando microsistemas basados en nanosensores fotónicos y nanomecánicos.

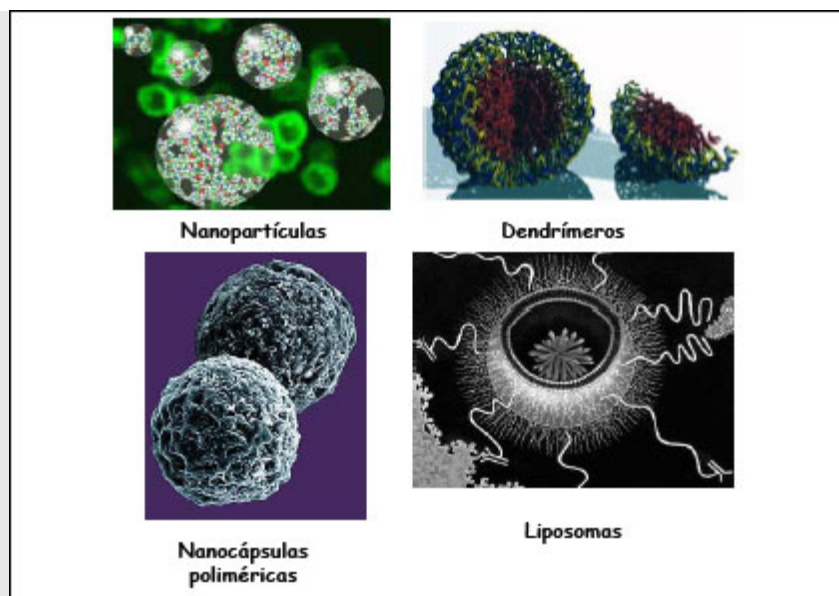
2.2 Liberación controlada de fármacos

Los fármacos necesitan ser protegidos durante su tránsito por el cuerpo hasta llegar al lugar afectado, tanto para mantener sus propiedades físico-químicas como para proteger a las otras partes del cuerpo por las que viaja de sus efectos adversos. Una vez que el fármaco llega a su destino, necesita liberarse a una velocidad apropiada para que sea efectivo. Este proceso no siempre es óptimo con los medicinas actuales por lo que la Nanomedicina está ofreciendo métodos para mejorar tanto las características de difusión del fármaco como las de degradación del material encapsulante, permitiendo que el fármaco se transporte de forma mucho más eficaz y que su liberación sea igualmente más controlada. Con las nuevas tecnologías se podría suministrar dosis más bajas al paciente para conseguir los mismos efectos, al mejorarse la termoestabilidad, el tiempo de vida y la protección de estos medicamentos frente a los tradicionales. La formulación de fármacos en forma nanoestructurada aumenta su solubilidad y eficacia por lo que ya existen en el mercado más de 100 fármacos de este tipo y muchos otros están en desarrollo. Además este tipo de formulación permite utilizar rutas de administración más efectivas (oral, trascutánea y pulmonar) y alcanzar localizaciones en el cuerpo que tradicionalmente han sido difíciles, como el cerebro.

Pueden emplearse diversos tipos de nanoestructuras como vehículos para la administración de fármacos tanto oralmente como inyectados en sangre. Entre ellas cabe destacar la utilización de nanopartículas de material cerámico, nanocapsulas, dendrímeros, liposomas, micelas,... (ver Figura 9). Además estos transportadores están jugando un papel crucial en el desarrollo de tecnologías de liberación de fármacos específicamente en el lugar dañado o enfermo, permitiendo transportar fármacos, vacunas y ADN a las células y tejidos afectados pero sin interferir negativamente en otras zonas del cuerpo. Por ejemplo, en el caso de los fármacos anticáncer, usando nanoestructuras las dosis suministradas pueden ser mucho menores que las típicamente aplicadas en quimioterapia, y si la sustancia se dirige de modo directo al tumor, las cantidades efectivas allí aplicadas pueden ser entre diez y mil veces mayores que las que llegan a destino por las vías habituales. Además se evitan así los no deseados efectos secundarios típicos de la quimioterapia.

Las nanopartículas que se utilizan para este propósito son sintetizadas a partir de materiales orgánicos (lípidos, polímeros, liposomas...) pero ya se están desarrollando nanotransportadores inorgánicos (partículas magnéticas, puntos cuánticos de semiconductor, oro coloidal y nanopartículas de fosfato cálcico). Por ejemplo, la tecnología Nanocure está basado en nanopartículas inorgánicas que transportan un fármaco anticáncer a través de la barrera sangre-cerebro. Novartis Pharma está investigando el uso de dendrímeros para prevenir la respuesta autoinmune durante el trasplante de órganos.

Figura 9: Diferentes nanosistemas empleados para la dosificación controlada de fármacos



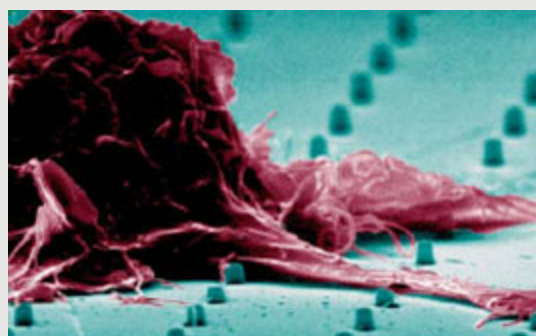
El próximo paso será cargar las nanoestructuras con agentes anticáncer, sustancias que se podrían liberar en el interior de las células cancerosas para aumentar la efectividad del tratamiento. O bien estas nanoestructuras podrían prepararse para que al mismo tiempo puedan localizar y engañar a las células cancerosas para que las absorban. Una vez dentro, podrán descargar su carga farmacológica o utilizar otros métodos de combate, sin afectar a ninguna célula sana.

Se han realizado experimentos donde se inyecta al paciente un ferrofluido de nanopartículas magnéticas que llevan incorporada la medicación. Estas nanopartículas viajan a la zona afectada guiados por un campo magnético, reduciendo el efecto nocivo sobre las zonas sanas y mejorando la eficacia del tratamiento sobre la zona localizada.

2.3 Nanomedicina regenerativa

La nanomedicina Regenerativa es un área emergente que persigue la reparación o reemplazamiento de tejidos y órganos mediante la aplicación de métodos procedentes de terapia génica, terapia celular, dosificación de sustancias bioregenerativas e ingeniería tisular. La terapia génica se basa en utilizar células genéticamente modificadas, la celular en usar células madre y la liberación controlada de sustancias activas, citoquinas y factores de crecimiento propician la reconstrucción tisular. La ingeniería tisular intenta generar tejidos in vivo o in vitro para lo cual necesita materiales biocompatibles que mimetizan respuestas celulares específicas a nivel molecular. Gracias al desarrollo de las nanotecnologías los materiales tienen el potencial de interaccionar con componentes celulares, dirigir la proliferación y diferenciación celular y la producción y organización de la matriz extracelular. Entre los materiales que se están utilizando cabe destacar los nanotubos de carbono, nanopartículas como nanohidroxiapatita o nanozirconia, nanofibras de polímeros biodegradables, nanocomposites, etc.... También se pueden utilizar superficies con nanoestructuración nanométrica que actúen como incubadoras de líneas celulares y que favorecen el proceso de diferenciación celular (ver Figura 10). Los nuevos materiales así obtenidos pueden mejorar la adhesión, duración y tiempo de vida. Algunos ejemplos destacables incluyen polímeros a la nanoescala moldeados en válvulas de corazón y nanocomposites de polímeros para la regeneración ósea.

Figura 10: Crecimiento de células de fibroblasto sobre un sustrato nanoestructurado, método empleado en nanomedicina regenerativa



Se está investigando sobre nanopolímeros que se puedan emplear para recubrir dispositivos en contacto con la sangre (por ejemplo, catéteres, corazones artificiales,...) que dispersen coágulos o prevengan su formación. Un equipo de investigación de la Univ. de Purdue, EEUU ha demostrado que los nanotubos de carbono podrían mejorar las aplicaciones de prótesis ortopédicas al crear implantes con la alineación en paralelo de estos nanotubos y de filamentos, favoreciendo la adhesión y el crecimiento celular.

Es de prever también que se puedan desarrollar nanoestructuras artificiales que puedan detectar y reparar daños en el organismo, de la misma forma que las nanoestructuras naturales lo hacen (por ejemplo los linfocitos de la sangre). Así se ha propuesto de forma teórica la fabricación de unas nanoestructuras para sustituir la hemoglobina, denominadas "respirocitos". Los respirocitos son células rojas nanofabricadas con una enorme capacidad para transportar oxígeno y que puede permitir pasar varias horas bajo el agua sin respirar. Según los cálculos de su creador, con una inyección de respirocitos podríamos vivir con el corazón parado durante 4 horas o bucear durante 2,5 horas. Otros interesantes desarrollos incluyen motores biomoleculares, interruptores moleculares o nanoagujas que penetren en el núcleo de células vivas con un alto grado de precisión para realizar cirugía celular.

4. Conclusiones

La Nanobiotecnología es un área multidisciplinar que puede conllevar grandes avances diagnósticos y terapéuticos proporcionando nuevos métodos de diagnóstico más efectivos, mejores sistemas para la administración de fármacos y nanoherramientas para la monitorización in-situ de parámetros biológicos y reparación celular. Las nanoterapias, bien mediante la destrucción selectiva de células dañadas o infectadas o bien mediante la liberación controlada de fármacos en el lugar indicado se perfilan como uno de los grandes avances a lograr para mejorar la calidad de vida de nuestra sociedad.

El futuro nos deparará microchips implantables que administrarán los fármacos en dosis preprogramadas, fármacos que habrán sido elegidos "a la carta" según el perfil genético de cada individuo gracias al uso de micro/nanochips de ADN y que transmitirán sus datos al hospital para tener controlado al paciente mientras este hace su vida normal. Ya existen chips subcutáneos para medir de forma continua parámetros cruciales como el pulso, la temperatura y la glucosa, microsensores ópticos que se implantan en los tejidos subdérmicos para medir la circulación en los tejidos después de una operación o sensores MEMS que miden la presión, aceleración, velocidad angular y parámetros relacionados en pulmones paralizados y que ayudan en el diseño de pulmones artificiales. Ya se están manufacturando dispositivos "laboratorio-en-un-chip" y se están realizando ensayos clínicos para liberación de fármacos con productos nanotecnológicos. Sin embargo, los largos procesos de aprobación en los sectores médicos y farmacéuticos pueden significar que los beneficios para la salud y los beneficios económicos para las empresas llevarán mucho más tiempo que en otros campos. Aunque quedan muchos problemas por superar, no hay duda que la Nanobiotecnología nos deparará grandes avances que redundará en una mejora de la calidad de vida de nuestra envejecida sociedad y que ayudará a vencer a las principales enfermedades (cáncer, desórdenes neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares) de nuestro entorno.

Bibliografía

Cancer NANOTECHNOLOGY PLAN (2004) An strategic initiative to transform clinical oncology and basis research through the directed application of nanotechnology NCI, NIH, USA. (nano.cancer.gov/alliance_cancer_nanotechnology_plan.pdf)

European Science Foundation Policy Briefing, ESF Scientific Forward Look on nanomedicine (2005) (www.esf.org)

NIH Roadmap: Nanomedicine (2004), NIH, USA (nihroadmap.nih.gov, www.capconcorp.com/roadmap04/)

Technology Platform on NanoMedicine: Nanotechnology for Health (2005) Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine.

BERRY, C. C. CUTIS, A. S. G. (2003) "*Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine*", Journal of Physics 36 R198.

BOGUNIA-KUBIK, K.; SUGISAKA, M. (2002) *"From molecular biology to nanotechnology and Nanomedicine"*, BioSystems 65, 123.

BRIGGER, L.; DUBERNET, C.; COUVREUR, P. (2002) *"Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis"*. Advanced Drug Delivery Review 1, 631.

FERRARI, M. (2005) *"Cancer Nanotechnology: opportunities and challenges"*. Nature Reviews Cancer 5, 161.

GABIZON, A.; SHMEEDA, H.; HOROWITZ, A. T.; ZALIPSKY, S. A. (2004) *"Tumour cell targeting of liposome-entrapped drugs with phospholipids-anchored folic acid-PG conjugates"*. Advanced Drug Delivery Review 56, 1177.

KUBIK, T.; BOGUNIA-KIBIK, K.; SUGISAKA, M. (2005) *"Nanotechnology on duty in medical applications"*. Current Pharmaceutical Biotechnology 6, 17.

MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; MURRAY, J. C. (2005) *"Nanomedicine: current status and future prospects"*. The FASEB Journal 19, 311.

TABATA, Y. (2005) *"Nanomaterials of drug delivery systems for tissue regeneration"*. Methods in Molecular Biology 300, 81.

VASIR, J. K.; REDDY, M. K.; LABHASETWARL V. D. (2005) *"Nanosystems in drug targeting: Opportunities and challenges"*. Current Nanoscience 1, 45.

WHITESIDES, G. M. (2003) *"The right size in nanobiotechnology"* Nature Biotechnology 21, 1161.

YIM, E. K.; REANO, R. M.; PANG, S. W.; YEE, A. F.; CHEN, C. S.; LEONG, K. W. (2005) *"Nanopattern-induced changes in morphology and motility of smooth muscle cells"*. Biomaterials 26, 5405-5413.

